

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-508698

(P2002-508698A)

(43)公表日 平成14年3月19日(2002.3.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
B 0 1 D 63/00	5 0 0	B 0 1 D 63/00	5 0 0
35/02		G 0 1 N 33/48	E
G 0 1 N 33/48		B 0 1 D 35/02	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁)

(21)出願番号 特願平10-511795
(86) (22)出願日 平成9年8月25日(1997.8.25)
(85)翻訳文提出日 平成11年2月26日(1999.2.26)
(86)国際出願番号 PCT/US97/14939
(87)国際公開番号 WO98/08606
(87)国際公開日 平成10年3月5日(1998.3.5)

(71)出願人 バイオサイト・ダイアグノスティックス・
インコーポレーテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州92121,
サン・ディエゴ, ローゼル・ストリート
11030, スイート ディー
(72)発明者 ビューチャー, ケネス・フランシス
アメリカ合衆国カリフォルニア州92130,
サン・ディエゴ, マニフェスト・プレイス
12523
(74)代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 流体サンプルを濾過するためのフィルタを組み込んだ装置

(57)【要約】

装置及びその使用に関し、装置はフィルタと、フィルタの領域特定圧縮を行う手段とを有する。代わりに、装置はフィルタと、フィルタを収容する領域と、フィルタを収容する領域への流体アクセスポートと、フィルタを収容する領域からの流体出口ポートと、フィルタを通り、流体アクセスポートを流体出口ポートに接続する横方向の流体流れ経路とを有する。代わりに、毛細管力の作用により装置を通る流体の運動が実質上単独に生じるような単一ステップの分析評価装置を設け、この装置はフィルタと、フィルタを収容する領域と、フィルタを収容する領域への流体アクセスポートと、フィルタの周辺表面を通る粒子の運動を遅滞させる手段と、フィルタを収容する領域からの流体出口ポートと、フィルタを通り、流体アクセスポートを流体出口ポートに接続する横方向の流体流れ経路とを有し、もって、粒状物質を実質上含まないサンプル流体が出口ポート及び出口ポートに流体接続された退出領域を通過してフィルタから解放される。オプションとして、装置は装置の退出領域内で分析評価結果を生じさせる手段を使用する。

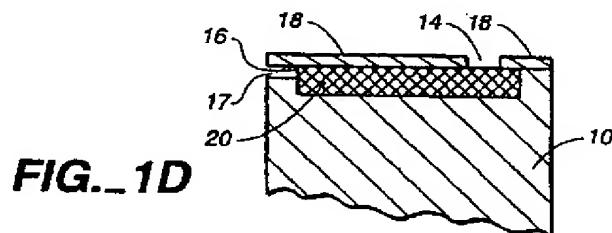


FIG. 1D

【特許請求の範囲】

1. 装置において、

流体サンプル内の液体物質から粒状物質を分離できるフィルタと；

上記フィルタの領域特定圧縮を行う手段と；

を有することを特徴とする装置。

2. 請求の範囲第1項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段は、流体サンプル内の粒状物質が上記フィルタから、当該フィルタをシールする箇所に隣接して該フィルタの外部に位置する毛細管空間内へ、移動するのを遅滞させることを特徴とする装置。

3. 請求の範囲第2項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段は、流体サンプル内の粒状物質が上記フィルタから、当該フィルタをシールする箇所に隣接して該フィルタの外部に位置する毛細管空間内へ、移動するのを遅滞させることを特徴とする装置。

4. 請求の範囲第1項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が更に、流体不透過性のかかわ、シーラント又は圧力接着テープを使用することを特徴とする装置。

5. 請求の範囲第1項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が2つ又はそれ以上の表面間で上記フィルタを圧縮することを特徴とする装置。

6. 請求の範囲第5項に記載の装置において、上記領域特定圧縮が上記フィルタの元の厚さの1-50%のフィルタ圧縮であることを特徴とする装置。

7. 装置において、

流体アクセス領域と流体出口領域とを有する流体透過性のフィルタと；

上記フィルタを通る流体流れ経路であって、上記流れ経路が横方向の流れ経路であり、上記横方向の流れ経路が当該フィルタを通る横断方向の流れ経路の距離より大きい又はそれに等しい距離を有する流体流れ経路と；

上記フィルタからの上記流体出口領域に流体接続された毛細管空間と；

を有することを特徴とする装置。

8. 請求の範囲第7項に記載の装置において、上記フィルタが上記流体アクセ

ス領域に隣接して流体密の方法でシールされて、サンプル流体が当該流体アクセス領域を通過のみ当該フィルタに進入できるようにしたことを特徴とする装置。

9. 請求の範囲第7項に記載の装置において、上記フィルタの周辺表面及び装置の領域により画定されたデッドスペースを更に有することを特徴とする装置。

10. 請求の範囲第7項に記載の装置において、上記フィルタの周辺表面を通過する当該フィルタ内の任意の粒状物質の運動を遅滞させる手段を更に有することを特徴とする装置。

11. 請求の範囲第10項に記載の装置において、上記フィルタがすべての周辺表面上で粒子密の方法でシールされて、粒状物質を含むサンプルに対して、当該フィルタ内の任意の粒状物質が該フィルタ内に保持され、該フィルタの周辺表面に沿った毛細管空間内の任意の流体が粒状物質を含まなくなることを特徴とする装置。

12. 請求の範囲第11項に記載の装置において、上記フィルタがすべての周辺表面上で液密の方法でシールされることを特徴とする装置。

13. 請求の範囲第11項に記載の装置において、上記フィルタがすべての周辺表面上で流体密の方法でシールされることを特徴とする装置。

14. 請求の範囲第7項に記載の装置において、領域特定圧縮を行う手段を更に有することを特徴とする装置。

15. 請求の範囲第14項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が更に、流体不透過性のかかわ、シーラント又は圧力接着テープを使用することを特徴とする装置。

16. 請求の範囲第14項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が2つ又はそれ以上の表面間で上記フィルタを圧縮することを特徴とする装置。

17. 請求の範囲第7項に記載の装置において、上記フィルタのサンプルアクセス領域に流体接続したサンプルリザーバを更に有することを特徴とする装置。

18. 請求の範囲第17項に記載の装置において、上記サンプルリザーバが毛細管空間を構成することを特徴とする装置。

19. 請求の範囲第7項に記載の装置において、上記流体出口領域に流体接続した上記毛細管空間が分析評価結果を生じさせる手段を有することを特徴とする装置。

20. 流体サンプルを分析評価する方法において、

請求の範囲第17項に記載の装置の上記流体アクセス領域に流体を付加する工程を有することを特徴とする方法。

21. 流体サンプルを分析評価することのできる装置において、

流体サンプル内の粒状成分をサンプル内の液体成分から分離することのできるフィルタと；

上記フィルタを収容する領域と；

上記フィルタを収容する領域への流体アクセスポートを画定する領域と；

上記フィルタを収容する領域からの流体出口ポートを画定する領域と；

上記フィルタを通り、上記流体アクセスポートを上記流体出口ポートに接続する流体流れ経路であって、上記流れ経路が、当該流れ経路に沿った任意の地点に垂直な方向で決定されるような当該フィルタの最大横断面距離の流れ経路より大きいか又はそれと等しくなっている流体流れ経路と；

を有することを特徴とする装置。

22. 請求の範囲第21項に記載の装置において、上記フィルタの領域特定圧縮を行う手段を更に有することを特徴とする装置。

23. 請求の範囲第21項に記載の装置において、上記フィルタの周辺表面及び装置の領域により画定されたデッドスペースを更に有することを特徴とする装置。

24. 請求の範囲第21項に記載の装置において、上記フィルタの周辺表面を通る当該フィルタ内の粒状物質の運動を遅滞させる手段を更に有することを特徴とする装置。

25. 請求の範囲第24項に記載の装置において、上記フィルタがその周辺表面上で粒子密の方法でシールされることを特徴とする装置。

26. 請求の範囲第25項に記載の装置において、上記フィルタがその周辺表面上で液密の方法でシールされることを特徴とする装置。

27. 請求の範囲第26項に記載の装置において、上記フィルタがその周辺表面上で流体密の方法でシールされることを特徴とする装置。

28. 請求の範囲第21項に記載の装置において、上記流体アクセスポートに流体接続したサンプルリザーバを更に有することを特徴とする装置。

29. 請求の範囲第28項に記載の装置において、上記サンプルリザーバが毛細管空間を更に有することを特徴とする装置。

30. 請求の範囲第21項に記載の装置において、上記流体出口ポートに流体接続した退出領域を更に有することを特徴とする装置。

31. 請求の範囲第30項に記載の装置において、上記退出領域が毛細管空間を有することを特徴とする装置。

32. 請求の範囲第30項に記載の装置において、上記退出領域が分析評価結果を生じさせる分析評価手段を有し、上記分析評価手段が分析評価結果を生じさせるために設定容積の液体を必要とすることを特徴とする装置。

33. 請求の範囲第32項に記載の装置において、上記退出領域が、少なくとも、分析評価結果を生じさせるのに必要な液体の設定容積である容積を有することを特徴とする装置。

34. 分析評価結果を生じさせる方法において、

請求の範囲第32項に記載の装置のサンプルアクセスポートにある容積の流体サンプルを付加する工程を有し；

上記容積が分析評価結果を生じさせるために上記分析評価手段により必要とされる容積より大きい又はそれに等しいことを特徴とする方法。

35. 単一のステップで流体サンプルを分析評価できる装置であって、装置を通る流体の運動が実質上毛細管力の作用のみにより生じるような装置において、

流体サンプル内の粒状成分をサンプル内の液体成分から分離することのできるフィルタと；

上記フィルタを収容する領域と；

上記フィルタを収容する領域への流体アクセスポートを画定する領域と；

上記フィルタから、当該フィルタと上記フィルタを収容する領域との間の領域内への粒子の運動を遅滞させる手段と；

上記フィルタを収容する領域からの流体出口ポートを画定する領域と；

上記フィルタを通り、上記流体アクセスポートを上記流体出口ポートに接続する流体流れ経路であって、上記流れ経路が当該フィルタを通る横方向の流れ経路であり、上記横方向の流れ経路が該フィルタを通る横断方向の流れ経路の距離より大きいか又はそれに等しい距離を有し、粒状物質を実質上含まないサンプル流体が当該出口ポートを通して該フィルタから解放されるようになった流体流れ経路と；

上記出口ポートに流体接続された退出領域と；

を有することを特徴とする装置。

36. 請求の範囲第35項に記載の装置において、上記流体アクセスポートに流体接続したサンプルリザーバを更に有することを特徴とする装置。

37. 請求の範囲第36項に記載の装置において、上記サンプルリザーバが毛細管空間を有することを特徴とする装置。

38. 請求の範囲第37項に記載の装置において、上記サンプルリザーバが毛細管距離だけ離れた表面を有することを特徴とする装置。

39. 請求の範囲第35項に記載の装置において、上記フィルタの領域特定圧縮を行う手段を更に有することを特徴とする装置。

40. 請求の範囲第39項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が2つ又はそれ以上の固体表面間でフィルタマトリックスを圧縮することを特徴とする装置。

41. 請求の範囲第40項に記載の装置において、上記領域特定圧縮を行う手段が上記フィルタの元の厚さの1-50%のフィルタ圧縮であることを特徴とする装置。

42. 請求の範囲第39項に記載の装置において、上記フィルタ内で任意の粒状物質を保持する手段を更に有することを特徴とする装置。

43. 請求の範囲第42項に記載の装置において、上記粒状物質を保持する手段が流体不透過性のかかわ、シーラント又は圧力接着テープを使用することを特徴とする装置。

44. 請求の範囲第35項に記載の装置において、上記退出領域が毛細管空間

を有することを特徴とする装置。

45. 請求の範囲第44項に記載の装置において、上記退出領域が毛細管距離だけ離れた表面を有することを特徴とする装置。

46. 請求の範囲第35項に記載の装置において、上記退出領域が分析評価結果を生じさせる手段を有することを特徴とする装置。

47. 分析評価結果を生じさせる方法において、

請求の範囲第46項に記載の装置の上記流体アクセスポートに流体を付加する工程を有することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】**流体サンプルを濾過するためのフィルタを組み込んだ装置****発明の分野**

本発明は流体サンプルを濾過するためのフィルタを備えた装置に関する。特定の実施の形態においては、フィルタ包含装置は生物学的なサンプルから細胞又は粒状物質を濾過し、濾過物（液）を毛細管空間へ導入し、しかも外部から供給される力を使用せずに作動する。

背景技術

病院の救急部門での診断時テスト (point of care testing) の到来により、ユーザーが簡単、迅速かつ便利に使うことのできる診断用の生成物を開発する重要性が増してきている。この要求が生じた理由は、救急部門での健康管理従事者が診断試験を行うために与えられた最小時間で迅速に結果を必要とするからである。診断結果を数分で得ることができれば、医師は患者を迅速に処置できる。

診断時テストはしばしば完全血液又は尿の如き生物学的なサンプルを用いて行われる。生物学的なサンプル内の細胞及び粒状物質は試験装置内での流体流れを阻害する虞れがあり、従って、生物学的な流体内の分析物の測定を害する虞れがある。

例えば、血液において、赤血球は分光測定を阻害する虞れがあり、ヘマトクリットが変化すると、一定容積の血液内の血漿の容積が変化する。これらの問題を克服するため、一層明確で均一なサンプルを得ることができるよう赤血球を血漿から分離する。

別の例として、尿は、分光測定に影響を及ぼすフィルタ及び毛細管を通して流れることのできるリンパ球を含むことができる。従って、細胞、粒状物質又は異物を生物学的なサンプルから濾過除去する装置はサンプルに対して行われる分析手順の質を改善できる。

粒子の除去を達成するため、分析評価 (assay) 装置にフィルタを組み込むことが従来技術として記載されてきた。例えば、米国特許第4, 477, 575号、

同第4, 753, 776号、同第4, 987, 085号及び同第5, 135, 7

19号各明細書は、フィルタを通る血液の横断方向の流れが血漿からの赤血球の分離を生じさせるような血液フィルタ装置を述べている。有効な濾過を達成し、サンプルがフィルタをバイパスしないようにするための装置内でのフィルタのシールが、従来技術における問題となっていた。初期のシール不良又は時間が経つにつれて形成されるギャップのため、フィルタとフィルタ室の壁との間に小さな毛細管即ちギャップがしばしば存在する。その結果、流体サンプル内の粒子はフィルタを通る代わりに毛細管空間即ちギャップ内を進む。フィルタのまわりを進む粒状物質は濾過効率及び反復性を減少させ、ある応用にとってフィルタを許容できないものにすることがある。にかわやテープ等を使用するような技術がこのような装置のフィルタ室内でフィルタをシールするために使用されてきた。シールに影響を及ぼすこれらの材料の使用は、可変で時には不良のシールを生じさせていた。更に、これらのシール方法は可変量のシール化合物をフィルタに吸着させる結果を招いた。

従来のフィルタ装置の別の欠点はフィルタを通る比較的短い横断方向の流体流れ経路の使用に起因する。従来の形状のフィルタ（長さ、幅及び実質的に一層薄い深さを有するフィルタ）における横断方向の流れ経路はフィルタの頂部と底部との間の距離であり、フィルタの深さは普通フィルタの厚さとして参照される。フィルタの厚さはほぼ0.1 mmないし6 mmであり、この比較的短い流れ経路は比較的乏しい分離効率を生じさせる。一層長い流れ経路は一層多量の粒子を流体から除去させることができ、分離効率を増大させる。米国特許第4,678,757号、同第5,135,719号、同第5,262,067号及び同第5,435,970号各明細書は血漿からの赤血球の分離に影響を与えるために炭水化物、アグルチン及びレクチンの如き材料で処理されたフィルタを開示している。しかし、比較的短い流体流れ経路のため、これらの技術における濾過効率は最適ではない。ヨーロッパ出願第89300416.8号明細書は処理されたポリカチオンフィルタに赤血球を拘束させる方法及び装置を記載している。しかし、フィルタの処理は装置の製造に付加的な工程を導入させる。処理を必要としないフィルタ装置の設計は有利である。その理由は、フィルタが高価過ぎ、装置の製

造が一層複雑でなくなり；一層複雑でない装置の設計が一層製造を容易にく、製造コストを一層安くするからである。

しかし、一層長い横断方向流れ経路を有する実施の形態も不利である。米国特許第5, 139, 685号（「685号特許」）明細書は、装置が比較的長い流れ経路を有するように積層したフィルタの円筒体を記載している。685号特許は分離したフィルタの積層体により比較的長い横断方向の流体流れ経路を有するが、この技術の応用は限られる。すなわち、685号特許においては、分離したフィルタは積層され、血漿からの赤血球の有効な濾過を達成するために適用圧力の下に置かれる。フィルタの加圧はサンプルからの粒状物質の迅速で有効な分離を達成するのに必要である。

685号特許の比較的多量の必要な空間及び設計形状は診断時テストを便利にはしない。診断時テストは、健康管理従事者により容易に取り扱うことのできる一層小さく一層便利な設計、及び、分析評価結果の定量性を提供する手持ち式の器具内へ供給できる設計により、容易化される。（リーダーの如き）手持ち式の器具内へ供給できる装置は小型で平坦にすべきであり、円滑な表面を有すべきである。好ましくは診断時装置は外部から供給される圧力を必要とすべきでない。

従って、有効で、コンパクトで、安価な濾過装置の要求がある。また、流体流れ経路を最適化して濾過効率を増大させるために装置内でフィルタを有効にシールする手段の要求がある。最も望ましくは、装置の製造公差を一層重要とならないようにし、装置の製造を一層経済的なものとするシール手段の要求がある。

図面の説明

第1A、1B、1C、1D図は装置の1つの実施の形態を示し、ここに、第1A図はベース10の上面図である。第1B図はベース10の横断面図である。第1C図は第1A図の1B-1B面における、組立てられた装置の上面図である。第1D図はフィルタ20、蓋18及びベース10を示す、第1C図の1D-1D面における、組立てられた装置の横断面図である。

第2A、2B、2C図は装置の別の実施の形態を示し、ここに、第2A図はベース10の上面図である。第2B図は第2A図の2B-2B面におけるベース1

0の横断面図である。第2C図はフィルタ20、蓋18及びベース10を含む組立てられた装置の、第2B図の横断面面における横断面図である。

第3A、3B、3C図は装置の別の実施の形態を示し、ここに、第3A図はベース10の上面図である。第3B図は第3A図の3B-3B面におけるベース10の横断面図である。第3C図はフィルタ20、蓋18及びベース10を含む組立てられた装置の、第3B図の横断面面における横断面図である。

第4A、4B、4C、4D、4E図は装置の別の実施の形態を示し、ここに、第4A図はベース10の上面図である。第4B図は第4A図の4B-4B面に沿って見たベース10の横断面図である。第4C図はフィルタ20、蓋18及びベース10を含む組立てられた装置の、第4B図と同じ面における横断面図である。第4D図は破線で示す蓋空所42を備えた実施の形態の上面図である。第4E図は4E-4E面における第4D図の横断面図である。

第5A、5B、5C図は装置の別の実施の形態を示し、ここに、第5A図はベース10の上面図である。第5B図は第5A図の5B-5B面におけるベース10の横断面図である。第5C図はフィルタ20、蓋18及びベース10を含む組立てられた装置の、第5B図と同じ面における横断面図である。

第6A、6B、6C、6D図は装置の別の実施の形態を示し、ここに、第6A図はベース10の上面図である。第6B図は第6A図の6B-6B面に沿って見たベース10の横断面図である。第6C図はこの実施の形態の組立てられた装置の上面図である。第6D図はフィルタ20、蓋18及びベース10を含む組立てられた装置の、第6C図の6D-6Dの如き面に沿って見た横断面図である。

発明の開示

本発明は生物学的なサンプルの簡単で迅速な濾過を提供し、サンプルが同じ装置又は別の装置で分析できるようにする。

1つの実施の形態においては、本開示はフィルタを通る横方向の流れの使用及びフィルタから毛細管空間へ濾過流体を排出させるために毛細管力の使用を教示する。

本発明の装置の別の実施の形態では、装置がフィルタと、フィルタの領域特定圧縮のための手段とを有する。代わりに、装置はフィルタと；フィルタを収容す

る領域と；フィルタを収容する領域への流体アクセスポートと；フィルタを収容する領域からの流体出口 (egress) ポートと；フィルタを通り、流体アクセスポートを流体出口ポートに接続する横方向の流体流れ経路とを有する。代わりに、単一ステップの分析評価装置によって装置を通る流体の運動が実質上毛細管力のみにより生じ、この装置はフィルタと；フィルタを収容する領域と；フィルタを収容する領域への流体アクセスポートと；フィルタの周辺表面を通る粒子の運動を抑制する手段と；フィルタを収容する領域からの流体出口ポートと；フィルタを通り、流体アクセスポートを流体出口ポートに接続する横方向の流体流れ経路とを有し、粒状物質を実質上含まないサンプル流体は出口ポートを通してフィルタから解放され、マタ、出口ポートに流体的に接続された退出 (exit) 領域に解放される。オプションとして、装置の使用は装置の退出領域で分析評価結果を生じさせる手段を含む。

符号の一覧表

- 10 ベース
- 12 フィルタ空所
- 14 流体アクセスポート
- 15 フィルタ20の流体アクセス領域
- 16 フィルタ20の流体出口領域
- 17 退出領域
- 18 蓋
- 20 フィルタ／フィルタマトリックス／膜
- 22 圧縮構造体
- 23 支持バー
- 24 フィルタ空所12のデッドスペース
- 26 サンプルリザーバ
- 28 フィルタ支持／ポート
- 30 通気穴
- 32 フィルタステイ
- 34 溝

- 36 圧縮構造体22の横方向圧縮領域
- 38 圧縮構造体22の基端側圧縮領域
- 40 圧縮構造体22の末端側圧縮領域
- 42 蓋空所

発明を実施するための形態

本発明は、サンプル、特に化学的、環境的又は生物学的なサンプルを迅速に濾過し、好ましくは濾過されたサンプルを毛細管空間へ導入するフィルタを有する新規な装置を説明する。本発明はここに提供される教示に従って任意の装置フォーマットに利用できる。例えば、普通の形状の分析評価装置のフィルタを説明するが、本出願の原理は他の形状の装置に提供されることを理解すべきである。好ましい実施の形態においては、本発明は米国特許第5,458,852号明細書に開示された技術に使用される。本発明の形態を以下に説明する。

横方向及び横断方向の流体流れ

ここで使用されるような流体流れは次のように述べられる。普通のフィルタは幅、長さ、寸法及び実質上一層小さな深さ（「厚さ」）寸法を有する。このような寸法を有するフィルタに対しては、横断方向の流れはフィルタの長さ及び幅に対して垂直であり、フィルタの深さに平行な方向においてほとんど行われる。逆に、横方向の流れはフィルタの長さ又は幅面に平行な方向においてほとんど行われる。代わりに、横方向の流れ経路はフィルタを通る横断方向の流れ経路より大きな距離を有し、典型的には、これらの流れ経路は互いに直交する方向を向いている。本発明の1つの実施の形態においては、横方向の流体流れ経路はフィルタを通り、流体アクセスポートと流体出口ポートとを接続し、この場合、流れ経路は、流れ経路に沿った任意の地点に垂直な方向で決められるようなフィルタの最大横断面距離より大きいか又はその距離に等しい。

従来の装置のフィルタはある程度の毛細管能力を有する。例えば、小径の孔又は緻密な繊維により生じる毛細管力のため、ある程度、流体はフィルタを通して移動する。流体は、外部の圧力を用いて又は用いずに、このようなフィルタを通して移動することができる。フィルタの全体寸法に関してミクロレベルでは、流体は毛細管力のため多数の方向に進む。しかし、マクロレベルでは、流体は1方

向、即ち、フィルタを通り、フィルタから流体が出るような位置へのほとんど横方向又は横断方向に進む。

サンプルを濾過するためには、横方向又は横断方向の流体流れは少なくとも1つの流体入力表面と、少なくとも1つの流体出口表面とを必要とする。流体入力表面は、未濾過サンプル流体がフィルタに接して位置するようなフィルタ表面として定義され；流体出口表面は、そこから大半の濾過されたサンプル流体（「濾過物」又は「濾過液」）が出て行くフィルタ表面である。後に説明するが、ある実施の形態においては、少量の流体が周辺表面から出ることができる。周辺表面は、流体入力表面ではなくしかも流体出口表面ではない表面として定義される。横断方向の流れに対しては、入力及び出口表面は普通の形状のフィルタの頂部及び底部の表面、例えば、長さ及び幅面に平行な表面である。代わりに、横方向の流体流れを有するフィルタに対しては、入力表面及び出口表面は、頂面、底面又はフィルタの周辺表面ではない任意の表面とすることができる。

本開示によれば、装置のフィルタを通る好ましい流れの方向性は横方向の流れである。横断方向の流れに比べ、横方向の流れはいくつかの利点を有する。第1に、流体流れ経路は標準の形状のフィルタにおいて著しく増大できる。普通の形状のフィルタに対しては、横方向の流れは横断方向の流れよりも一層大なる濾過効率を生じさせる。その理由は、横方向の流体流れ経路が横断方向の流体流れ経路よりも長いからである。例えば、従来の分析評価フィルタは一般に0.1mmと6mmとの間の厚さを有し（最も普通には約2mm）、長さ及び幅は厚さよりも相当大きく、普通数センチメートルのオーダーである。従って、横方向の流れは装置の形状の最小効果で一層大なる濾過効率を生じさせた。第2に、流体がフィルタを通してその流体出口領域へ横方向に流れることができる限り、フィルタ内の横方向の流れは流体出口領域以外のフィルタの任意の領域への流体の付加を可能にした。横方向の流れを持つ装置においては、流体出口領域以外のフィルタの領域への流体の付加により、1側においてのみ進入する場合よりも有効に一層大きい（約2倍）面積で流体がフィルタに進入できるようにした。流体の進入のための一層大なる面積はフィルタの一層効率的な使用を提供し、フィルタを通る流量を最大化し、サンプルから濾過されるべき粒状物質による目詰まりの可能性

を最小化した。

更に、装置内での数個のフィルタの積層の代わりに単一のフィルタを装置に組み込むと、装置の空間の浪費を避け、装置上にフィルタを容易に位置させることができ、多くの可能な設計形状を許容する。

フィルタ材料

生物学的サンプルから細胞及び粒状物質を濾過するために種々のフィルタ材料を利用できる。例えば、サンプルから異物（例えば、尿から細胞、及び、血漿から赤血球）を除去するフィルタを作るために、セルロース繊維、ナイロン、ガラス繊維、ポリエステル繊維又はこれらの材料の組み合わせが有用である。

好ましくは、フィルタの多孔又は繊維性マトリックスがサンプルからの粒状物質により目詰まりを起こさないように、フィルタが選択される。血漿から赤血球を分離する場合は、フィルタは一般に赤血球を拘束し、保持し、遅滞させ、血漿が血液から分離されてフィルタを通れるようにする。

フィルタは繊維性マトリックス又は多孔性材料から作ることができる。好ましいフィルタはホウケイ酸塩のガラス微繊維で作られた繊維性マトリックスフィルタである。ホウケイ酸塩のガラス微繊維のフィルタは、（赤血球の如き粒状物質を含む）サンプルがフィルタへ侵入できるようにすることにより、完全血液サンプルを濾過することができる。完全血液サンプルに対しては、フィルタは赤血球を遅滞させ、血漿が遅滞しない一層大なる流量で繊維性マトリックスを通れるようにする。これらのフィルタが使用され、細胞及び血漿がフィルタを通して移動せしめられたとき、血漿は赤血球の更に前方へ移送される。

一層多孔性の構造を有する別のフィルタ、例えば、ニトロセルロース、アクリル共重合体又はポリエーテルスルフォンからなるフィルタを使用することもできる。これらのフィルタは一般に、典型的には均一直径の孔のような通路を有する点で、繊維性マトリックスからなるフィルタとは異なる機能を果たした。典型的には、孔の直径がサンプルから分離したい粒子の直径より小さくなるように、多孔性フィルタが選択される。これらのフィルタは赤血球を遅滞させる代わりに赤血球を保持し、すなわち、赤血球は実質上フィルタ表面を越えてフィルタへ侵入しない。当業者は、サンプル内の粒状物質がフィルタの孔の直径にほぼ等しいか

又はそれより大きな場合に、粒状物質が迅速に孔を目詰まりさせ、孔を通る流体流れを遅くするか停止させることを認識できよう。

従って、本開示によれば、種々のフィルタを使用できる。フィルタはアールストロム・チトセップ社 (Ahlstrom Cytosep) (ペンシルバニア州のマウント・ホリー・スプリングス) 又はマイクロ・フィルトレーション・システム (Micro Filtration System) 社 (カリフォルニア州のダブリン (Dublin)) のガラス繊維媒体を含む (ただし、これらに限定されない) いくつかの市販のフィルタのうちの1つでよい。米国特許第5, 186, 843号、同第4, 774, 039号、同第4, 629, 563号及び同第5, 171, 445号各明細書はこれら及び類似の媒体の組成を開示している。

サンプルリザーバ

好ましくは、サンプルリザーバはいくつかの機能を果たす。(1) サンプルリザーバは分析評価結果を達成するのに十分な容積の範囲を定め、従って、適当な容積を提供しようとする装置の使用者の努力を容易にする；(2) サンプルリザーバは分析評価結果を害さないような方法で入力容積の種々の範囲を許容しながら前述のことを達成する；(3) 毛細管空間であるリザーバは流体の逃避を阻止する補助を行う。好ましい実施の形態においては、サンプルリザーバはサンプルの下流側での処理に必要な容積の約100倍の流体容積を収容した。

第6A、6B、6C、6Dに示すように、毛細管空間からなるサンプルリザーバ26は装置内に組み込まれ、サンプルがサンプルリザーバの毛細管空間内に収容され、リザーバがフィルタ (第6D図) の縁、頂部及び (又は) 底部と連通するようにする。サンプルをフィルタに導入するための毛細管空間を利用する利点は、毛細管空間内に含まれた例えば有害な化学的、環境的又は生物学的な流体の如き流体が装置から溢れたり漏れたりする傾向を有しないことである。

フィルタの周辺表面の「シール」

好ましくは、フィルタの周辺表面は、(1) 流体がフィルタを通過して流れねばならないように、及び(2) フィルタと装置との間の毛細管に例えば粒子の如き流体サンプルがフィルタのまわりを流れて濾過物を汚染するのを阻止するように、装置内でシールされる。フィルタを通らずに毛細管空間内でフィルタのまわり

を進むサンプルが退出領域17に入る可能性がある。未濾過流体が退出領域17に入ると、装置の濾過効率が減少する。周辺表面の「シール」は液密である必要はなく、本発明によるシールはまた、液体及び粒子又は粒子が、フィルタとフィルタに隣接する装置の壁との間の空間内へ流れるのを遅らせる能力をも有する。

フィルタの周辺表面をシールするいくつかの方法がある。好ましくは、シールは液密であるが、フィルタの外側の低抵抗流体流れ経路が生じない限り、ある程度の液体解放を許容できる。1つの実施の形態においては、シールは装置の壁とフィルタとの間の液体の存在を許容するが、周辺表面に沿った毛細管空間の発展を抑え、シールはまた、圧縮により、周辺表面に沿った任意の空間に入ることはなくフィルタ内に粒状物質を保持するように作用することができる。いずれの場合も、フィルタ20の流体アクセス領域15において又はその近傍で、好ましくは粒子密、一層好ましくは液密、最も好ましくは流体密の（装置の）シールが存在する。

流れ経路の方向に拘わらず、フィルタ表面は次の技術（即ち、圧力接着テープ、にかわ又はシーラント）の1つ又はその組み合わせを使用してシールすることができる。このような技術はフィルタの縁及びフィルタ空所12の側壁に沿っての注意深いシーラントの配置を必要とする。周辺表面の好ましい液体シールは圧入により達成される。圧入は、フィルタのすべての周辺表面がフィルタ空所の壁に接触するように、僅かに超過寸法にしたフィルタをフィルタ空所12内に配置することにより、達成できる。長さ及び幅寸法に関して、フィルタは、直接接触を保証するようにフィルタを配置するフィルタ空所よりも、好ましくは1-10%、一層好ましくは1ないし5%だけ大きい。深さ寸法の圧縮は後に詳細に説明する。フィルタとフィルタ空所の壁との間の直接の接触は、流体がフィルタの周辺表面とフィルタ空所の壁との間を進むのを防止する。その理由は、毛細管空間がフィルタと装置の壁との間に存在しないからである。従って、フィルタの側縁の周辺は、第1A図に示すように、フィルタ空所12の壁に接触したままである。

フィルタは、これを圧搾でき、長い間その形状を保持するような弾性度を有しなければならない。ここで述べる普通の媒体はこれらの特性を有し、粒子及び（

又は) 液体を有効にシールするためにここで開示するように使用できる。フィルタが空所の壁に圧力を加え、低抵抗流体流れ経路が回避されるのを保証するためには、フィルタが柔順なほど、フィルタはこれを配置する空所に関して一層大きくせねばならない。

本発明に係る装置を準備するため、フィルタの形状はフィルタ空所12(第1A図)とほぼ等しくしなければならない。フィルタ空所12は任意の三次元寸法形状、例えば、台形、矩形、丸形等とすることができる。現時点で好ましいフィルタの形状は第1A-1D図のフィルタ空所12の形状である。

フィルタの領域特定圧縮

本発明の好ましい実施の形態はフィルタ内での粒状物質(例えば、細胞又は異物)の運動を制限又は遅滞させるため及び粒状物質がフィルタから逃げたりフィルタ周辺表面に沿って進むのを阻止するために限定領域におけるフィルタの圧縮を利用する。流体がフィルタの周辺表面に沿って流れるのを阻止する場合は、フィルタ空所12内の圧縮構造体22(例えば、第2、3、4又は5A図参照)がフィルタ20とこのフィルタが接触する表面(たとえば、蓋18又は空所12を画定する表面)との間における毛細管ギャップの形成を阻止する補助をなす。毛細管ギャップは回避すべきである。その理由は、ギャップが流体退出領域17への低抵抗流れ経路を形成し、未濾過サンプルが濾過物を汚染するのを可能にするからである。

領域特定圧縮に加え、毛細管力、にかわ、感圧テープ又はシーラントを使用し、行うフィルタの周辺表面の液体シールは粒子の逃避及び周辺表面に沿う液体の流れを阻止するために使用できる。にかわ、感圧テープ又はシーラントを避けることが有利である。その理由は、これらが時間の経過に伴いそのシール特性を失う傾向を有し、このような材料におけるシーラントがフィルタに滲出し、濾過物に影響を及ぼす可能性があるからである。逆に、領域特定フィルタ圧縮は持続するシールを与え、任意の添加物又は付加的な部品無しに機能し;従って、製造工程の複雑さを減少させ、濾過物の汚染の可能性を避ける。

領域特定圧縮を使用する構造は例えば第4図に示す実施の形態において示される。上面図である第4A図には、圧縮構造体22が示されている。圧縮構造体2

2 及び蓋 18 の如き当接表面によるフィルタ 20 の厚さの圧縮の好ましい度合いはフィルタの元の厚さの 1 ないし 50 % であり、一層好ましくは 1 ないし 30 % である。従って、装置の好ましい実施の形態においては、フィルタの特定の領域のみが圧縮され；フィルタのすべての領域が圧縮されるわけではなく、流量は不当に阻害されない。従って、本発明の 1 つの利点は、有効で迅速な濾過が達成されることである。

第 4 C 図における組立てた装置の横断面図はフィルタ空所 12 と圧縮構造体 22 との間の好ましい高さ変化を示す。この高さ変化は空所 12 内でのフィルタ 20 の配置時にフィルタ 20 の下方にデッドスペース 24（例えば、第 4 C 図）を形成する。

デッドスペース 24 は最小の毛細管力を有し、それ故、フィルタ 20 外へ流体を吸引しないので、デッドスペース 24 は有効に液体シールを達成する。フィルタ 20 とフィルタ空所 12 との間の比較的大きなギャップのため、デッドスペース 24 にとって毛細管力は小さい。

液体シールを達成する領域特定圧縮はまた、フィルタを通る迅速な流体流れを容易にする。デッドスペースの上方のフィルタ領域は、圧縮構造体 22 と当接表面との間のフィルタ領域と同じ程度には圧縮されない。フィルタの孔又はマトリックスはこの領域では顕著に圧縮されず、そこを通る流体流れは容易になる。流体出口領域からの最大流量が望ましいような実施の形態においては、フィルタを非圧縮状態に維持するのが有利である。

要約すると、デッドスペース 24 はある圧縮構造体の設計から得られ、いくつかの理由により有用である。第 1 に、デッドスペースは最小の毛細管力を有し、その空所内に流体を吸引しない。従って、液体シールはデッドスペースに隣接する対応するフィルタ表面に沿って形成され、フィルタを通して流体を強制的に流させる。第 2 に、デッドスペースに隣接するフィルタは圧縮されず、それ故、フィルタ内の孔又は繊維構造は不変のままである；このようなフィルタ形状は従来のもとは異なるものであり、一層大きな流量を有効に生じさせる。

上述のように、圧縮構造体 22 及び蓋 18 によるフィルタの圧縮の好ましい度合いはフィルタの元の厚さの 1 ないし 50 %、好ましくは 1 ないし 30 % である

。このような圧縮を達成するためには、圧縮構造体22は1つの一様なレベル即ち高さに限定されるべきではない。むしろ、圧縮構造体22は同じ高さ又は異なる高さの多数の区分で構成することができる。第5A図は本発明の実施の形態を示し、この実施の形態においては、圧縮構造体22は支持バー23と、横方向圧縮領域36と、基端側圧縮領域38と、末端側圧縮領域40とを含む副領域を有する。各副領域はシール、濾過又は流量特性を容易にする圧縮を生じさせるように寸法決めすることができる。第5図の実施の形態においては、支持バー23と、横方向圧縮領域36と、末端側圧縮領域38との組み合わせがフィルタ20を蓋18に強制的に接触させ、各副領域の上方に好ましい液密を形成させ、従って、フィルタの周辺表面に沿う流れの阻止を容易にする。末端側領域40は液密シールを形成しないが、流体出口領域16での液体の排出を許容する。従って、フィルタ20は均一には圧縮されず、むしろ、圧縮構造体22の副領域の上方でのみ圧縮される。

領域特定圧縮の別の有利な面はフィルタの指定された領域からの粒状物質の移動を遅らせる能力である。すなわち、フィルタの周辺縁又は流体出口領域への粒状物質の到達を遅滞させる能力である。粒状物質の運動の遅滞が生じる理由は、フィルタの圧縮がフィルタ内の繊維間隔及び（又は）孔の同時の圧縮を生じさせ；これらミクロ構造の圧縮により、粒状物質又は細胞がフィルタを通して進むことが困難又は不可能になるからである。

当業者なら、圧縮構造体22でのフィルタの選択的な圧縮がサンプルからの粒状物質の分離にとって必要ではなく、むしろ、このような圧縮は、装置内でフィルタの周辺表面をシールするため及び粒子の運動を調整するために利用できる1つの実施の形態であることを認識できよう。好ましい実施の形態においては、粒状物質はフィルタ20の周辺表面又は流体出口領域に沿って出ることができない。圧縮構造体22を使用する別の実施の形態においては、粒状物質はフィルタを通るその運動を遅滞させられるが、フィルタから出ることはでき；この実施の形態においては、好ましくは、退出領域は（当業者により認識される分析評価結果を達成するための材料又はモダリティを介して）分析評価に必要な量の液体を保持し、この場合、その容積は遅滞させられた粒状物質の前方でフィルタを通して

流れる流体の容積より小さい。

フィルタの流体出口領域に連通する退出領域

好ましい実施の形態においては、粒子の無い流体がフィルタを通過した後、好ましくは、流体は流体退出領域17（第1D図参照）内へ吸引される。好ましくは、退出領域17はその間の流体の流れを容易にするためにフィルタ20よりも大きな毛細管能力を有する。従って、本発明の好ましい実施の形態は毛細管力を利用し、フィルタの流体出口領域16が退出領域17にじかに隣接し、領域17が毛細管空間となるようにする。ここで教示されるような毛細管能力の使用のため、流体は外部の圧力無しにフィルタを去り、退出領域17の毛細管空間を均一に満たし、流体はフィルタより小さな毛細管能力を持つ任意の領域、例えばデッドスペース24へ進入しない。従って、毛細管力は、静圧の如き外部の圧力を加えることなく、フィルタから退出領域17内への流体の排出を生じさせるために使用できる。この実施の形態によれば、圧縮構造体22（特に、末端側圧縮領域40）によるフィルタの圧縮は、フィルタ内に流体を保持する毛細管力が退出領域17の毛細管能力をより大きくなるのに十分な程度までフィルタの孔を小さくさせてはならない。

装置の組立て

便宜的には、横方向の流れにより機能するフィルタを組み込んだ装置は、装置全体の厚さがフィルタの厚さにより制約を受けないように設計することができる。

ここで述べる濾過装置は一般に数個の部品の組立て及び結合を必要とする。蓋18及びベース10は分析評価すべき化学的、環境的又は生物学的流体に対して矛盾を生じない普通の方法から作ることができる。これらの材料は、例えば、アクリル、ポリスチレン、ポリカーボネートの如きプラスチック材料又は類似のポリマー材料、シリコン半導体チップの如きシリコン複合体、ガラス、又は金属である。プラスチックポリマー材料の場合、蓋18及びベース10は熱射出成形技術又は機械加工を用いて製造することができる。シリコン複合体から蓋及びベースを製造する場合は、電子機器分野で普通に使用されるマイクロ機械加工及びフォトリソグラフィー技術を利用して室及び毛細管を形成できる。

ベース10及び蓋18は互いに接触せしめられて、特定の結果を達成するために望まれる物理的な形状を形成する。ベース10及び蓋18を結合するために使用できる方法のいくつかは、超音波溶接、接着剤、物理的な嵌め合い及び熱溶接である。例えば、シリコン複合体又はプラスチックの蓋及びプラスチック又はシリコン複合体のベースを有する実施の形態では、ベース及び蓋は接着剤により結合できる。

好ましい実施の形態においては、ベース10、蓋18又はその双方のプラスチック表面は親水性即ち「湿潤可能」になされ、サンプル流体のメニスカスとベース10及び蓋18との間の接触角度を減少させるようになっている。接触角度を減少させる方法はいくつかあり、例えば、コロナ放電、プラズマ処理又は表面上への界面活性剤又はタンパク質の乾着であるが、これらに限定されない。標準の方法によれば、プラスチック表面をコロナ放電又はプラズマガスに晒すと、表面上に官能基が形成される。従って、表面化学性及び疎水性が修正され、種々の応用に使用できる。例えば、米国特許第5,458,852号明細書に記載されたような時間ゲートを流体出口領域に組み込んでフィルタ内でのサンプルのための潜伏時間を提供できる。

例

当業者なら、本開示に基づき、フィルタ空所が多くのある可能な設計形状及び具体例を有することができることを認識できよう。ここに開示された濾過概念は種々の分析評価に使用できる種々の装置に組み入れることができる。次の例は現時点で好ましい実施の形態を示すが、本発明を限定する意図のものではない。

例1

本発明の1つの実施の形態を第1図に示す。ベース10は射出成形技術を使用して製造し、白色アクリル共重合体(Polysar NAS(登録商標名)、コネチカット州マジソン(Madison)のポリサー社(Polysar Inc.)製)で作った。全体の装置の長さ、幅及び厚さはそれぞれ8.7、3.5及び0.26cmとした。ベース10の表面はコロナ放電処理により親水性とした。

標準の方法に従い、フィルタ空所12(第1A、1B図)はベース10内に形成した。フィルタ空所は左右対称の台形状を有し、平行な辺は1.0及び1.

34 cmの長さを有し、0.72 cmだけ離れている。フィルタ空所12に関して1-30%（好ましくは1-5%）だけ僅かに超過寸法としたフィルタ20を空所（第1D図）内に嵌め込んだ。フィルタ（#GB100R、カリフォルニア州ダブリン(Dublin)のマイクロ・フィルトレーション・システム（「MFS」）社(Micro Filtration System)製）はホ1ツケイ酸塩のガラス繊維で作り；その厚さは0.038 cmとし、約50 μ lの吸収容積を有していた。

透明のプラスチックの蓋18（第1C、1D図）はBranson 941 AE溶接器（コネチカット州ダンバリー(Danbury)のブランソン社(Branson Inc.)製）を使用した超音波溶接によりベース10に結合した。ベース10への蓋10の結合により、フィルタ20が僅かに圧縮された。この圧縮により、フィルタ20の周辺縁のまわりでの流体及び粒子の流れを阻止するのに役立つシールが形成された。ここで、第1D図を参照すると、流体アクセスポート14はフィルタの直接上方に位置した。蓋18及びベース10はフィルタ20の流体出口領域16に隣接する退出領域17内に毛細管空間を形成した。フィルタ20の圧縮による毛細管能力の増大にも拘わらず、退出領域17はフィルタ20から濾過流体（例えば、血漿）を引き出すのに十分な毛細管能力を有するように圧縮された。この実施の形態においては、退出領域は毛細管空間を有し、フィルタ20の流体出口領域にじかに当接する退出領域17の横断面は約25 μ m \times 1.0 cmの寸法を有していた。この退出領域により囲まれた容積は好ましくは、（当業者により認識される材料又はモダリティを介して）有効な分析評価結果が得られるように装置を通して十分な流体が流れ得るのに十分な容積であり、その後、退出領域が流体で満たされ、流れが停止する。このような実施の形態に対しては、ガス状の流体の解放を許容するが液体状の流体の解放は許容しない逃げポート（図示せず）が存在する。

第1図に示す実施の形態の使用は次の通りであった。酸性クエン酸デキストローゼ（ACD）と一緒にVacutainer（登録商標名）血液収集チューブ内に吸引された人間の新鮮な完全血液（70 μ l）を流体アクセスポート14に注入した。血液の一部はフィルタ20に直ちに吸収され、残りは流体アクセスポート14を覆う小さな液滴を形成した。流体がフィルタ20を通る横方向の流れ

により動かされると、2つの明確な流れ最前線 (fronts) が形成された。フィルタが粒子の流れを遅滞させるので、2つの流れ最前線は赤血球の不透明な最前線より先行する透明な血漿の最前線からなる。従って、血漿の最前線は赤血球より先にフィルタの出口領域16に到達し、赤血球の流れ最前線がフィルタの端部に到達する前に、粒子の無くなった濾過物が退出領域17に入った。

例2

本発明の別の実施の形態を第2図に示す。ベース10は射出成形技術を使用して製造し、白色アクリル共重合体 (Polysar NAS 30 (登録商標名)、コネチカット州マジソン (Madison) のポリサー社 (Polysar Inc.) 製) で作る。全体の装置の長さ、幅及び厚さはそれぞれ8.7、3.5及び0.26 cmとした。ベース10の表面はコロナ放電処理により親水性とした。

圧縮構造体22を有するベース10は普通の方法により形成された。僅かに超過寸法としたフィルタ20 (第2C図) を圧縮領域22上に嵌め込み、デッドスペース24を画定させた (第2C図)。フィルタはデッドスペース24を含まないフィルタ空所12の部分より1-30%、好ましくは1-5%だけ大きくした。フィルタ (MFSフィルタ、カタログ番号GB100R、カリフォルニア州ダブリン (Dublin) のマイクロ・フィルトレーション・システム (「MFS」) 社 (Micro Filtration System) 製) はホウケイ酸塩のガラス繊維で作った。その厚さは0.038 cmとし、約50 μ l の吸収容積を有していた。従って、フィルタ20の流体アクセス領域15と流体アクセスポート14との間にシールが存在し、本質的にサンプルが領域15を通過のみフィルタへ進入できた。

有利なことに、この実施の形態はデッドスペース24 (第2C図) を有する。従来の装置においては、流体はフィルタとフィルタのまわりの装置の壁との間の毛細管空間内に蓄積できた。毛細管空間内での流体の形成はフィルタ空所とフィルタとの緊密な接触により及びフィルタの変形性により生じた比較的大きな毛細管力に由来するものと思われる。このような領域内での流体の形成は、サンプルが全体的にフィルタ内に進入するようなルートを形成する虞れがあるので、望ましくなく、粒子が空間に進入した場合は、分離効率が低下する。本発明は実質的に毛細管力を有しない空間 (デッドスペース24) によりフィルタ20と空所1

2の壁との間での流体の形成の可能性を減少させる。それ故、毛細管力がフィルタを通して流体を移動させるために使用される限り、流体は指定された領域、即ち、流体出口領域16のみから出る。

透明のプラスチックの蓋18（第2C図）はBranson 941 AE溶接器セットを使用した超音波溶接により、50ジュール及び40psiで、ベースに結合した。ベース10への蓋10の結合により、圧縮構造体22の上方でフィルタ20が僅かに圧縮された。フィルタは元の厚さに関して1-50%、好ましくは1-30%だけ圧縮された。この領域特定圧縮は、その領域でフィルタの周辺表面上の流体の流れを阻止し、その領域で圧縮されたフィルタ内で粒子を選滞させるように作用するのに十分なシールを形成させた。流体アクセスポート14は台形のフィルタの真上に位置した。第2C図に示すように、蓋18及びベース10はフィルタ20の下流側の縁に隣接してフィルタからの流体出口領域16を画定した。流体出口領域16にじかに隣接する退出領域17の横断面は約25 μ m \times 1.0cmの寸法を有していた。

第2図に示す実施の形態に対しては、薄いフィルムの積層体をフィルタに適用して、フィルタの剛性を増大させ、サンプルが供給されたときにフィルタがデッドスペース内へ落下するのを回避できる。積層体はまた、フィルタが支えられていない領域におけるフィルタの曲げを阻止し、曲げは周辺表面に沿う流体及び粒子の流れを生じさせて濾過物の汚染を生じさせる虞れがあり、実質的に回避すべきである。Arcare 7396（登録商標名）（ペンシルバニア州グレン・ロック(Glen Rock)のアドヘシブス・リサーチ社(Adhesives Research Inc.)製）の如き感圧テープは使用された市販のプラスチック積層体の一例である。

第2図の実施の形態は次のように使用された。人間の新鮮な完全血液（70 μ l）がACDと一緒にVacutainer（登録商標名）血液収集チューブ内に吸引され、流体アクセスポート14に注入された。血液の一部はフィルタ20に直ちに吸収され、残りは流体アクセスポート14を覆う小さな液滴を形成した。フィルタを通る粒子の流れの遅滞のため、流体がフィルタ20を通過して横方向に動かされると、2つの明確な流れ最前線が形成された。2つの流れ最前線は赤血球からなる粒状物質の不透明な最前線より先行する透明な血漿の最前線からな

る。従って、血漿の最前線は赤血球より先にフィルタの下流側縁に到達し、粒状物質が下流側縁に到達したときまでに、透明な血漿は退出毛細管17に既に入っている。退出毛細管17は濾過流体即ち血漿について分析評価を行う材料／モダリティを含んでおり、従って、分析評価は粒状物質（例えば、赤血球）からの汚染を実質上伴わずに遂行された。

一般に、アクセスポート14での流体サンプルが装置内で使い尽くされるまで、または、退出領域17の収容可能な容積が満たされるまで、流体はフィルタ出口領域16から退出領域17へ流れ続ける。この概念を踏まえて、本発明の装置の実施の形態は、例えば、米国特許第5,458,852号明細書に記載された装置のように、退出領域17で特定の容積の濾過物（例えば、血漿）を保持するように設計され、退出領域が特定の容積の液体を収容したとき、装置を通る流体の流れを停止させた。サンプルがアクセスポート14又はサンプルリザーバ26に残っているか否かで流体の流れを停止させた。従って、過剰なサンプルの付加は装置の機能に悪影響を及ぼさなかった。

表1に示すように、例2の実施の形態の使用によりフィルタ20から出る血漿の $8\mu\text{l}/\text{分}$ までの流量を生じさせた。この実施の形態の使用により、少なくとも $6\mu\text{l}$ の血漿を回収した。末端側の圧縮領域40においてフィルタ圧縮の面積を変化させる効果を表1に示す。末端側の圧縮領域40の面積が 0.041in^2 から 0.004in^2 に減少すると、フィルタ20の圧縮領域の百分率は32%から3%へと同時に減少し、フィルタを通る血漿の流量は40%の一定のフィルタ圧縮で $1\mu\text{l}/\text{分}$ から $8\mu\text{l}/\text{分}$ へと増大した。このデータは、圧縮されるフィルタの面積によりフィルタからの流体の流量を制御できることを示す。

表 1

末端側領域40で圧縮されるフィルタ 面積の変化による流量に対する効果 (フィルタ厚さの40%の圧縮)		
面積 ¹	面積圧縮(%) ²	流量($\mu\ell$ /分)
0.041	32	1
0.028	22	2
0.014	11	4
0.004	3	8

¹は構造体22の領域の表面積 [平方インチ]

²は圧縮された合計フィルタ面積の百分率

例 3

第3図は本発明に係る濾過装置の別の実施の形態を示す。第3図における実施の形態は例1、2に記載されたような普通の方法により構成される。この実施の形態の態様はベース10の2つの付加的な側部(横方向圧縮領域36)に沿った圧縮構造体22の延長にある。フィルタを圧縮できる横方向の圧縮領域36を設けることにより、流体がフィルタの周辺表面に沿って低抵抗経路を生じさせて粒状物質が濾過物を汚染できる可能性を減少させる。更に、圧縮構造体22の横方向の圧縮領域はフィルタ20のための付加的な支持を提供し、任意の形態のデッドスペース24においてフィルタ20がフィルタ空所12の底部に接触する可能性を最小化した。

例 4

第4図は本発明に係る濾過装置の別の実施の形態を示す。この実施の形態は例1、2に記載されたような標準の方法により構成された。この実施の形態の態様は、フィルタ20の周囲が支持され、圧縮可能となるように、横方向の圧縮領域36と基端側圧縮領域38とを有する圧縮構造体22にある。第4A図に示すように、圧縮構造体22は、大きな塊のサンプルが高速で装置に付加される場合に特に有用である。従って、フィルタの縁に沿って与えられた予備の支持は任意の形態のデッドスペース24においてフィルタがフィルタ空所12の底部に接触す

る可能性を最小化する。

この例及び第4図で述べた実施の形態はフィルタ20のための一層大きく一層安定した圧縮構造体22を提供する。先に述べたように、デッドスペースが毛細管力を実質上有さず、それ故、デッドスペース24が第4図に示す実施の形態の作動全体にわたって流体の無い状態に維持されるので、デッドスペース24は有利である。

濾過装置にサンプルを付加する方法に従って、すなわち、大きな塊のサンプルがフィルタに迅速に付加されるか否かに応じて、圧縮領域でのフィルタの圧縮の度合いをフィルタの厚さの約50%に増大させることができる。しかし、この圧縮量はフィルタを通る流量に強い影響を与える。一般に、フィルタがフィルタ厚さの約5%以上圧縮されると、フィルタ内を動くサンプルの流量が減少する。

第4D、4E図に示すように、蓋18は、蓋18をベース10に対して組立てたときにフィルタ20の上方に位置する蓋空所42を有し；蓋空所は圧縮構造体22位置においてはフィルタの上方の領域内へ延びない。従って、圧縮構造体22は、蓋18に対して完全なフィルタ20を圧縮することなく、フィルタ空所12内でフィルタ20をシールし、保持するのに必要な任意の度合いにフィルタ20を圧縮して、フィルタ20を通る全体の流体流れを遅くすることができる。

表2は、末端側圧縮領域40を一定に保ったまま基端側領域38及び横方向領域36の面積を変化させた効果を示す。結果は、合計面積が横方向又は基端側の圧縮領域を持たない状態から 0.05 in^2 の組み合わせた面積まで増大すると、流量が $5 \mu\text{l}/\text{分}$ から $0.5 \mu\text{l}/\text{分}$ に減少したことを示した。

従って、表2は圧縮構造体22の基端側領域38及び横方向領域36の組み合わせ面積の変化による流量への強い影響を示すデータを提供する。

表 2

流体流量に対する基端側領域 3 8 及び横方向領域 3 6 の組み合わせ面積の変化の効果		
(40 の面積一定)		
面積 ¹	面積圧縮 (%) ²	流量 ($\mu\ell$ /分)
0	0	5
0.01	8	2
0.025	20	1
0.05	39	0.5

¹ は構造体 2 2 の基端側領域 3 8 及び横方向領域 3 6 の組み合わせ面積
[平方インチ]

² は圧縮された合計フィルタ面積の百分率

例 5

第 5 図は圧縮構造体 2 2 の別の実施の形態を示す。特に、圧縮構造体 2 2 はデッドスペース 2 4 を 2 つの別個のデッドスペースに分割する支持バー 2 3 (第 5 A、5 B 図) を有するように延長された。圧縮構造体 2 2 の支持バー 2 3 は流体アクセスポート 1 4 に隣接してその僅かに下流側に位置するフィルタ 2 0 の領域内でフィルタに付加的な支持を付加した。更に、支持バー 2 3 は圧縮構造体 2 2 の他の領域に比べて異なる圧縮を提供できる。支持バー 2 3 は、フィルタの周辺表面と空所の壁との間でのサンプルの流れを排除するのに丁度十分な圧縮をフィルタの小さな表面積上に提供できるが、この圧縮は装置を通る流体流れを妨げたり消失させたりするほど大きくはない。

表 3 は圧縮構造体 2 2 の末端側圧縮領域 4 0 の面積の変化に基づく流量のデータを示す。表 3 は第 5 A-C 図に示す実施の形態のための流量、血漿回収容積及びフィルタ圧縮百分率に関する経験的なデータを提供する。従って、表 3 は末端側圧縮領域 4 0 でフィルタの元の厚さの 4 % から 31 % までフィルタ 2 0 を圧縮したときに、領域特定圧縮を維持した状態で、流量が約 $3\mu\ell$ /分から $2\mu\ell$ /分へと減少することを示す。表 3 のデータは第 5 図に示すように具体化された装置の入口ポートへ人間の新鮮な完全血液を付加することにより得られたものであ

る。このような各装置はフィルタ20（ロット番号94-49B、厚さ0.066cm、アールストロム・チトセップ社製）を間に挟んで蓋18に超音波結合されたベース10（Polysar NAS 30（登録商標名）、コネチカット州マジソンのポリサー社製）を有していた。

表3

末端フィルタ圧縮 (%)	フィルタを出る血漿の流量 ($\mu\text{L}/\text{分}$)	血漿回収容積 (μL)
4	3	6
15	3	6
23	2.5	8
31	2	8

好ましくは、フィルタ20に接触する圧縮構造体22の表面積は最小に保持される。全体のフィルタを圧縮した場合、全体のフィルタの有効多孔性が低下するので、フィルタ20からの流量及び濾過流体回収は実質的に減少する。

各例2-5においては、フィルタ20のシールはフィルタ20のある領域における圧縮を使用した。各例において、圧縮構造体22の形状を変化させた。当業者なら、粒状サンプルに使用する圧縮領域の形状の選択は、フィルタ支持、流量又は粒子の遅滞の如きパラメータを強調したい度合いに基づき、本開示から容易に認識できよう。例えば、第3図の圧縮構造体22を使用すれば、血漿内への赤血球の漏洩が減少し、流量を最大化したまま分離効率が増大した。

例6

第6A-D図は本発明の現時点で好ましい実施の形態を示す。この実施の形態は流体サンプルを安全に収容するサンプルリザーバ26（第6D図）を提供した。好ましくは、サンプルリザーバ26は毛細管空間を有し、フィルタ20及び退出領域17と流体連通する。

第6図に示す実施の形態は次のように構成された。ベース10は射出成形技術を使用して製造し、白色アクリル共重合体（Polysar NAS 30（登録商標名））で作った。全体の装置の長さ、幅及び厚さはそれぞれ8.7、3.5及び0.26cmとした。ベース10の表面は標準の方法に従ったガスプラズ

マでの処理により親水性にした。代わりに、表面を親水性にするため、コロナ放電処理を使用した。

第6D図に示すように、僅かに超過寸法としたフィルタ20を圧縮構造体22及び二重領域デッドスペース24へ嵌め込んだ。フィルタ20(Ahlstrom CytoSep(登録商標名)フィルタ、ペンシルバニア州のマウント・ホリー・スプリングス社製)はセルロースとホウケイ酸塩ガラスとポリエステル繊維との混合物で作った。その厚さは0.063cmとし、約200 μ lの吸収容積を有していた。フィルタの支持を高めるため、フィルタポスト28を追加し、これらのポストはフィルタ20の安定性及び位置決めを改善するものと思われる。

透明なプラスチックで作った蓋18をベース10に超音波溶接した。蓋は約8×2.5×0.1cmの寸法を有していた。ベース10への蓋18の結合により、元の厚さに関する約4%のフィルタ20の僅かな圧縮が生じた。構造体22における領域特定圧縮は、フィルタ20の周辺表面上での流体及び粒子の流れを阻止する助けとなるシールを生じさせた。

表4-6は退出領域17のための流量データを含んでいる。表4-6のデータは少なくとも15 μ lの遠過流体を得る実験から得たものである。

例えば、表4に示すように、圧縮構造体22によるフィルタ20の25%の圧縮がフィルタにおけるサンプルの流量を23%もの大きさだけ低下させた。圧縮を約50%に増大させると、流量が61%まで減少した。

表4

圧縮構造体22の末端側圧縮領域40におけるフィルタ圧縮(厚さ)による流体流れへの効果

圧縮(%)	流量(μ l/分)	流体流れの減少(%)
1	6.4	基準
25	4.9	23%
50	2.5	61%

表5はフィルタからの流体流れに対する支持バー23によるフィルタ圧縮の効果を示す。末端側圧縮領域40でのフィルタ20の一定の1%の圧縮を基準(con

trol)とした。支持バー23によるフィルタ厚さの圧縮が1%から50%に増大すると、流量は6.4 μ l/分から1.7 μ l/分へと減少した。

表5

支持バー23により行うフィルタ圧縮（厚さ）による流体流れへの効果

圧縮 (%)	流量 (μ l/分)	流体流れの減少 (%)
1	6.4	基準
25	3.0	53%
50	1.7	73%

表6はフィルタからの流体流れに対する末端側領域40及び支持バー23の双方におけるフィルタ圧縮の効果を示す。圧縮領域がフィルタの圧縮を1%から50%に増大させると、流量は6.4 μ l/分から1.8 μ l/分へと減少した。

表6

末端側領域40及び支持バー23により行うフィルタ圧縮（厚さ）による流体流れへの効果

圧縮 (%)	流量 (μ l/分)	流体流れの減少 (%)
1	6.4	基準
25	2.9	55%
50	1.8	72%

フィルタの孔又はマトリックスが圧縮により小さくされ、流れに対する抵抗が増大するため、サンプルの流量は減少した。ここに開示するように、蓋18が第4D図に示すように蓋空所42を有するように修正された場合は、流体の流量を実質的に減少させずに圧縮構造体22でのフィルタの圧縮は50%もの大きにすることができる。

流体アクセスポート14はサンプルリザーバ26の上方に位置した。当業者なら、流体アクセスポート14がフィルタ20（第6D図）の一部と共にサンプルリザーバ26上に位置できることを認識できよう。蓋18及びベース10はフィルタ20の下流縁に隣接して（即ち、フィルタ20の流体出口領域16に隣接して）流体退出領域17（第6D図）を形成した。好ましくは、流体退出領域は毛

細管空間を有することができる。退出領域17が毛細管を有するような実施の形

態においては、退出領域17はフィルタ出口領域16に隣接した $25\mu\text{m} \times 1.0\text{cm}$ の寸法の横断面を有し、毛細管ギャップ（ここでは、毛細管空間としても参照される）を生じさせる。毛細管を有する流体出口領域の寸法は約 $0.1\mu\text{m}$ から約 $100\mu\text{m}$ まで、最も好ましくは約 $10\mu\text{m}$ から $50\mu\text{m}$ まで変化できる。

退出領域17の毛細管能力は、流れ経路の前又はこれに沿った任意の地点で外部の圧力を適用することなく流体を退出領域内へ引き込むような実施の形態にとって重要であった。このような実施の形態に対しては、フィルタ20及び退出領域17の相対毛細管能力はフィルタから退出毛細管内への流体の運動を与えるように設計された。従って、退出領域17は最大の毛細管能力を有し、フィルタ20は中間の毛細管能力を有し、サンプルリザーバ26は最も低い毛細管能力を有する。サンプルリザーバの毛細管能力はフィルタ及び下流側の装置（特に、米国特許第5,458,852号明細書に記載されたような装置）へ流体が進入するのを阻止するような大きさにすべきでない。

第6D図に示すように、サンプルリザーバ26はフィルタ20の頂部、底部及び縁に流体連通する。当業者なら、サンプルリザーバ内の流体に接触するフィルタの表面積を変えることができ、流体に接触するフィルタの表面積を最大化すると、フィルタに侵入できない粒状物質がより大きな領域にわたって拡散し、フィルタの目詰まりの傾向が減少するので、フィルタの濾過特性が改善されることを認識できよう。

サンプルリザーバ26はまた装置への種々の容積のサンプルの付加を容易にする。当業者なら、装置により分析評価されるべきサンプルの容積を収容するようにサンプルリザーバ26の容積を調整すべきであることを認識できよう。サンプルリザーバのための好ましい容積は $0.1\mu\text{l}$ から $1000\mu\text{l}$ までの間であり、特に好ましい容積は $5\mu\text{l}$ から $300\mu\text{l}$ までの間である。

1つの実施の形態においては、サンプルリザーバ26は蓋18をベース10に取り付けたときに毛細管空間を構成し；それ故、リザーバ26の毛細管ギャップ

の寸法は、流体流れ及び濾過が得られるように、種々の装置の領域の毛細管能力に従って設計される。

有利なことには、流体リザーバ26の毛細管力はリザーバ内に流体サンプルを保持させ、装置からの流体サンプルの溢れ又は駆出の危険性を最小化した。これは、流体サンプルが、例えば、有害なバクテリアやウィルスで汚染されるかもしれない生物学的流体又は汚染物質で汚染された環境的な水サンプルである場合に特に有利である。

好ましくは、リザーバ26は蓋18内に通気穴30を有する。通気穴30は流体サンプルで満たされている間にリザーバ28からの空気の排出を可能にし、リザーバの一層完全な充填を容易にする。

第6図に示すようなサンプルリザーバ26の特に好ましい実施の形態はリザーバ26の床上及びフィルタステイ32上の溝34を含む。溝（又は他の適当な構造）が無い場合、サンプルリザーバ26の床が平坦なときには、あるサンプル流体がサンプルリザーバ26の隅部に毛細管作用により保持された。1つの実施の形態においては、溝34はほぼ0.013cmの深さ及び0.043cmの幅を有し、サンプル流体が溝34に沿う流れによりフィルタ20に導かれるように方位決めされる。従って、溝34が、サンプル流体がリザーバから使い尽くされるときに生じるサンプルリザーバ26の隅部に形成されたサンプル流体のメニスカスの毛細管張力を破る作用を行うので、サンプル流体はサンプルリザーバ26の隅部から完全に排出された。

当業者なら、溝の寸法及び方位を変換することができ、溝に代えて、本発明の要旨を変更することなくサンプルリザーバの床から突出するポストの表面構造を使用できることを認識できよう。

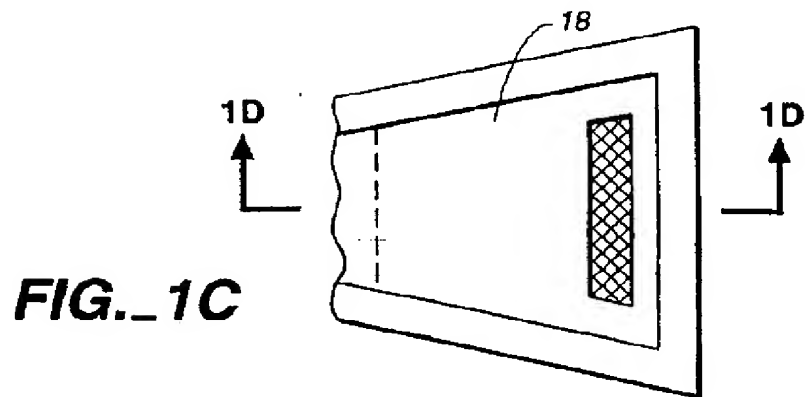
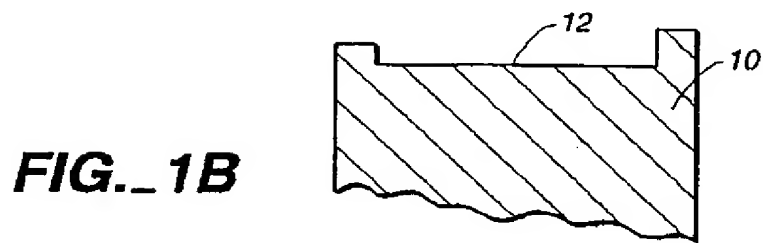
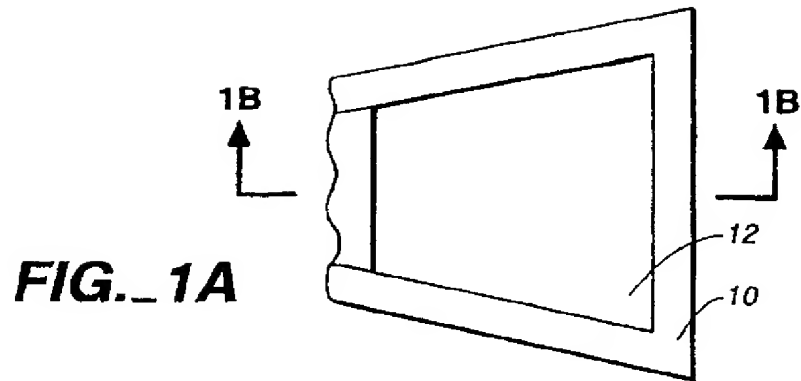
この例で述べた寸法を有する特定の実施の形態においては、EDTAと一緒にVacutainer（登録商標名）血液収集チューブ内に吸引された人間の新鮮な完全血液（220 μ l）が流体アクセスポート14を介してサンプルリザーバ26内へ付加された。同時に、流体はフィルタ20内を流れ始めた。フィルタ20がサンプルリザーバ26より強い毛細管力を有するので、血液はサンプルリ

ザーバ26からフィルタ20内へ移動し続けた。流体はフィルタ20を通して横方向に流れ、2つの明確な流れ最前線が形成され、先行する最前線は透明な血漿であり、後行する最前線は赤血球の如き粒状物質からなっていた。この血漿最前

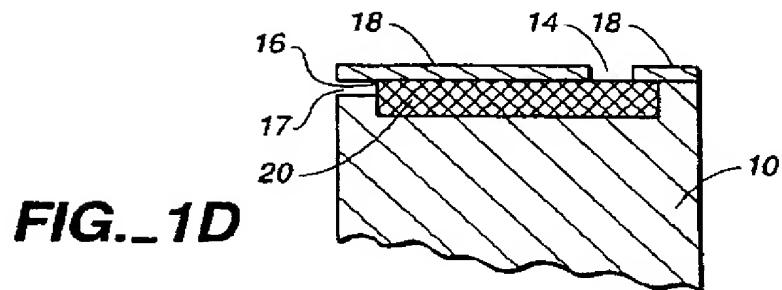
線は約50秒後にフィルタ20の下流側縁（即ち、流体出口領域16）に到達し、この時点で、血漿最前線は赤血球最前線の前方約2mmの所に位置した。上述の寸法を有するフィルタ20においては、2mmの距離に相当する血漿の容積は約20ないし30 μ lであった。この容積は赤血球がフィルタ20の下流側縁に到達して退出領域17内へ移動する前に分析評価に利用できる血漿の容積を表していた。この形状が選択された理由は、分析評価結果を得るために15ないし20 μ lの容積が必要だからである。フィルタ20を通る流体流れは退出領域17の毛細管力により高められた。上述のように、退出領域17は毛細管空間構造を有し、血漿は、毛細管作用により、約7 μ l/分の流量で、フィルタから出て、退出領域17に入った。約15ないし20 μ lの血漿が回収され、赤血球を含まなかった。

好ましい実施の形態においては、退出領域17内の濾過流体が粒状物質で汚染される可能性を最小化するため、退出領域は、一定の装置の実施の形態に対して、粒状物質の最前線より先行する流体の容積に等しいか又はそれより小さい流体の容積に対応する容積に適応するように設計された。従って、第6図に示す実施の形態においては、上述の寸法により、退出領域は20-30 μ l又はそれ以下に適応するように設計された。

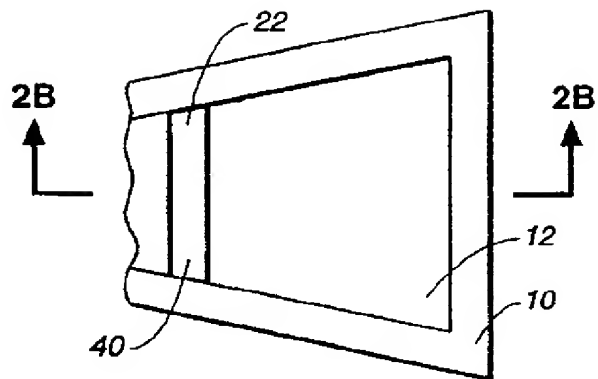
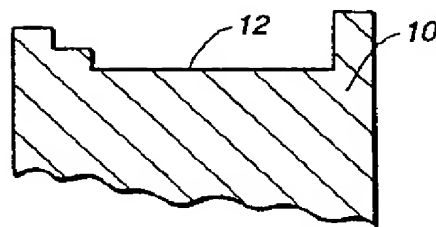
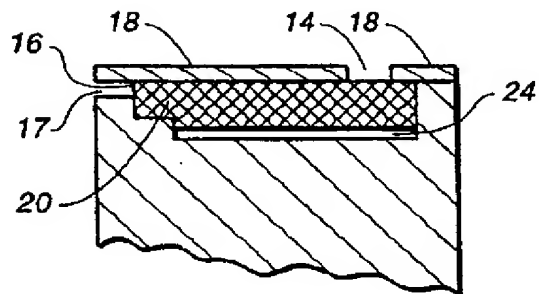
【図1】



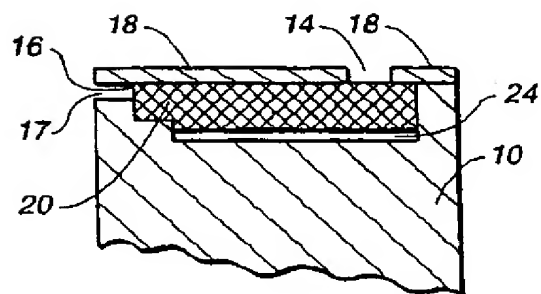
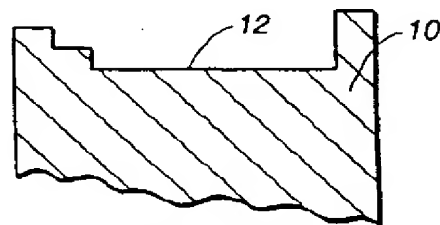
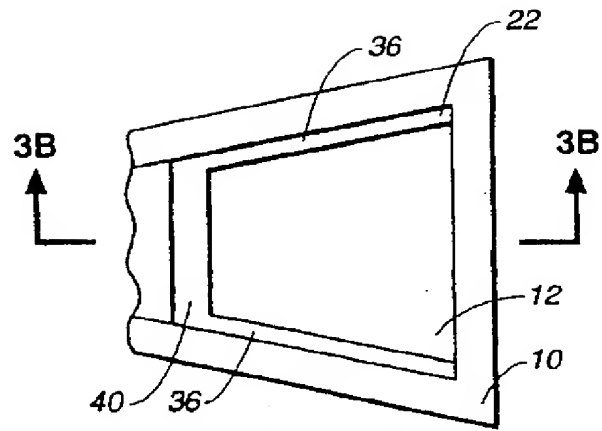
【図1D】



【図2】

**FIG._2A****FIG._2B****FIG._2C**

【図 3】



【図4】

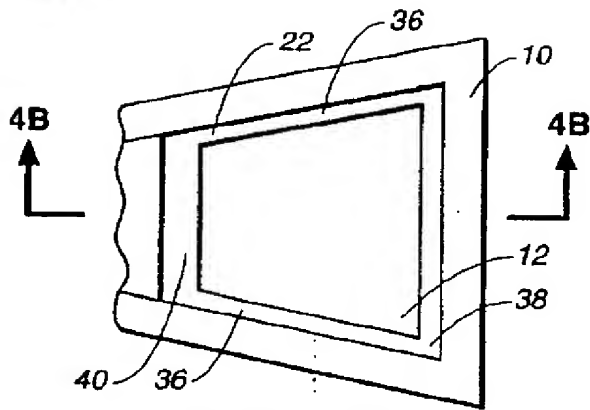


FIG._4A

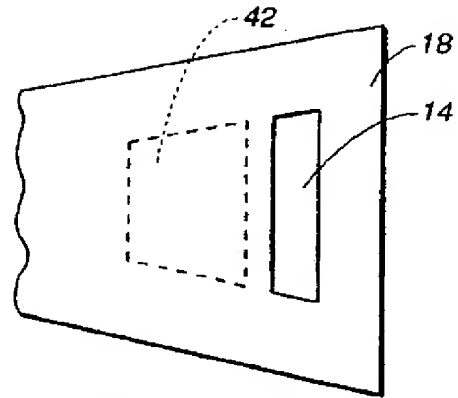


FIG._4D

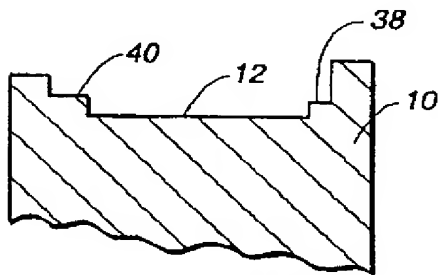


FIG._4B

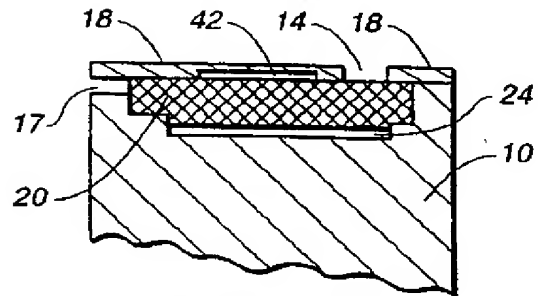


FIG._4E

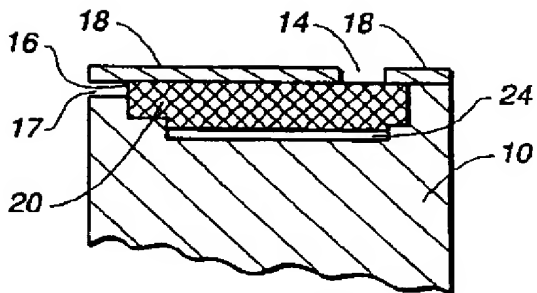
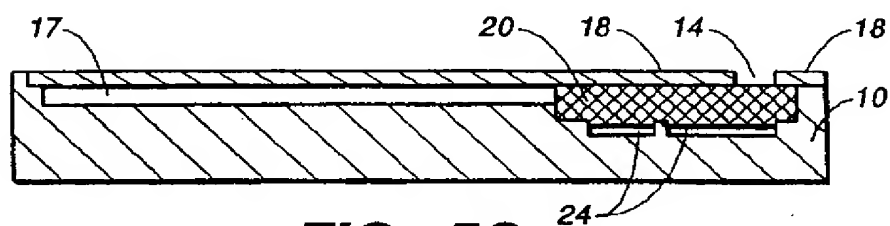
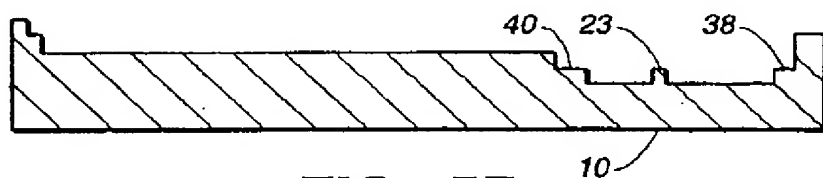
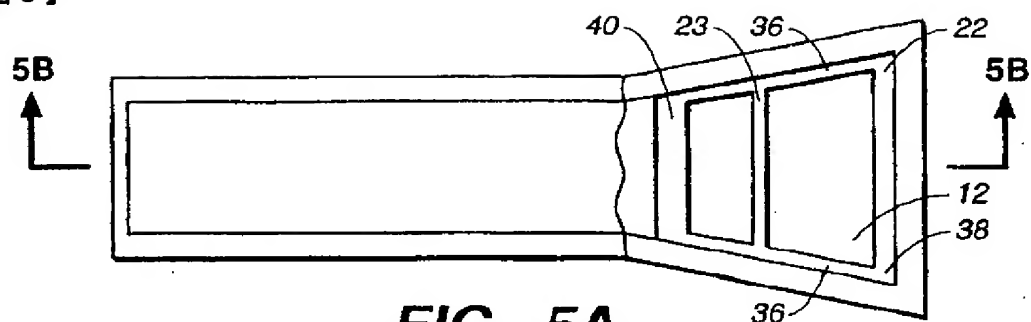


FIG._4C

【図5】



【図 6】

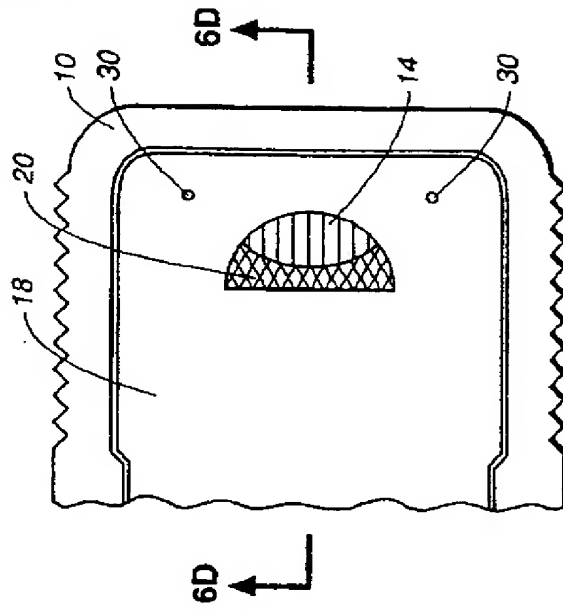


FIG._6A

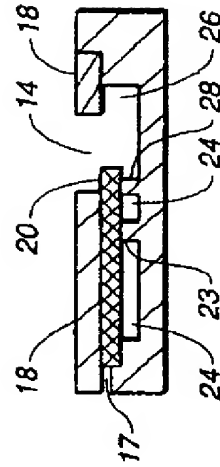


FIG._6D

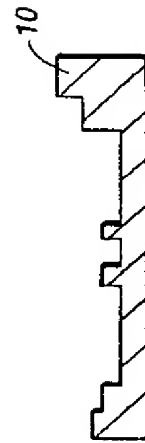


FIG._6B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No. PCT/US 97/14939	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 B01L3/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 B01L G01N Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	US 5 147 609 A (GRENNER GERD) 15 September 1992 see column 6, line 3 - column 7, line 46; figure 4 ---
X	US 5 081 017 A (LONGORIA CLAUDE C) 14 January 1992 see column 4, line 41-63; figures 2,3 ---
X	GB 2 284 479 A (BRITISH TECH GROUP) 7 June 1995 see page 15, line 9 - page 16, line 23; figure 7 ---
X,P	US 5 556 789 A (GOERLACH-GRAW ADA ET AL) 17 September 1996 see column 6, line 10-27; figures 6,7 --- -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are indicated above.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 May 1998	22.05.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentstr. 2 NL - 2280 HH Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epe nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Zimngrebe, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/US 97/14939

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 202 268 A (KUHN RAYMOND E ET AL) 13 April 1993 see column 4, line 31-46 see column 5, line 45 - column 6, line 15 ---	1,5
A	US 5 135 719 A (HILLMAN ROBERT S ET AL) 4 August 1992 cited in the application see column 5, line 15-30 see column 6, line 48-62 see column 7, line 9-38 see column 8, line 37-48 see figure 1 ---	1,7,21, 35
X	US 3 620 677 A (MORISON AYERS) 16 November 1971 see column 1, line 1-12 see column 1, line 27-35 see column 1, line 54-59 see column 2, line 20-21 see column 2, line 63-71 see column 3, line 25-29; figure 5 see column 5, line 42-56 see column 6, line 24-50 see column 7, line 67 - column 8, line 7 see column 8, line 73 - column 9, line 20 see figures 13,14 see column 9, line 65-75; figure 18 -----	1-3,7,8, 10-15, 21,22, 24-27, 30,31, 35,39, 44,45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 97/ 14939

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. CLAIMS : 1-6
2. CLAIMS : 7-47

FOR FURTHER INFORMATION PLEASE SEE FORM PCT/ISA/206 MAILED 30.12.97

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 97/14939

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-6

Filter with region-specific compression

2. Claims: 7-47

Filter with lateral flow path greater than or equal to transverse flow path

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 97/14939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5147609 A	15-09-1992	AT 118179 T CA 2012291 A,C DE 69016740 D DE 69016740 T EP 0425604 A ES 2071816 T JP 3504465 T WO 9014161 A	15-02-1995 19-11-1990 23-03-1995 01-06-1995 08-05-1991 01-07-1995 03-10-1991 29-11-1990
US 5081017 A	14-01-1992	NONE	
GB 2284479 A	07-06-1995	CA 2175234 A EP 0730496 A WO 9514532 A JP 9508197 T	01-06-1995 11-09-1996 01-06-1995 19-08-1997
US 5556789 A	17-09-1996	DE 4323672 A EP 0634215 A JP 7077525 A	19-01-1995 18-01-1995 20-03-1995
US 5202268 A	13-04-1993	NONE	
US 5135719 A	04-08-1992	US 4753776 A AU 598312 B AU 8043987 A CA 1307448 A DE 3781645 A EP 0269240 A JP 6064051 B JP 63177059 A	28-06-1988 21-06-1990 05-05-1988 15-09-1992 15-10-1992 01-06-1988 22-08-1994 21-07-1988
US 3620677 A	16-11-1971	CA 952000 A DE 1498875 A GB 1026451 A	30-07-1974 28-11-1968

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 バット, リチャード・ロジャー
アメリカ合衆国カリフォルニア州95126,
サン・ノゼ, デービス・ストリート
1646, ナンバー18